ANSM - Mis à jour le : 13/08/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMISULPRIDE TEVA 100 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amisulpride..... 100 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 98,75 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la schizophrénie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

De façon générale :

- si la dose quotidienne est ? 400 mg, l'administration se fera en une prise ;
- au-delà de 400 mg, l'administration se fera en 2 prises par jour.

Episodes psychotiques aigus

Il est possible de commencer par la voie IM pendant quelques jours à une dose maximale de 400 mg/jour puis relais par la voie orale.

La posologie recommandée par voie orale est de 400 à 800 mg/jour, la posologie maximale ne devra pas dépasser 1 200 mg/jour. La tolérance des doses supérieures à 1 200 mg/jour n'a pas été largement évaluée. Par conséquent, ces doses ne devront pas être utilisées.

La posologie sera ensuite maintenue ou adaptée en fonction de la réponse individuelle du patient.

Dans tous les cas, le traitement d'entretien sera établi individuellement avec la dose minimale efficace.

Episodes négatifs prédominants

La posologie recommandée est de 50 à 300 mg/jour. Les posologies seront adaptées individuellement. La posologie optimale se situe autour de 100 mg par jour.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de l'amisulpride de la puberté à l'âge de 18 ans n'ont pas été établies : les données disponibles sur l'utilisation de l'amisulpride dans la schizophrénie chez les adolescents sont limitées. Par conséquent, l'utilisation de l'amisulpride n'est pas recommandée de la puberté jusqu'à l'âge de 18 ans. Chez les enfants de moins de 15 ans, l'amisulpride est contre-indiqué, sa tolérance n'ayant pas été établie (voir rubrique 4.3).

Personne âgée

La tolérance de l'amisulpride a été étudiée chez un nombre limité de personnes âgées. L'amisulpride devra être utilisé avec une précaution particulière dans cette population en raison du risque d'hypotension et de sédation. Une diminution de la dose peut aussi être nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

En raison de l'élimination rénale de l'amisulpride, la posologie chez l'insuffisant rénal devra être réduite de moitié chez les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) est comprise entre 30 et 60 mL/min et au tiers chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 10 et 30 mL/min.

En l'absence de donnée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (ClCr 10 mL/min), une surveillance particulière est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

L'amisulpride étant faiblement métabolisé, une réduction de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- des accidents hypertensifs graves ont été signalés chez les porteurs de phéochromocytome avec des médicaments antidopaminergiques dont certains benzamides ; il est donc prudent de s'abstenir de prescrire ce produit chez les porteurs, connus ou suspectés, de phéochromocytome ;
- enfants de moins de 15 ans, en l'absence de donnée clinique ;
- allaitement ;
- tumeur prolactino-dépendante connue ou suspectée par exemple adénome hypophysaire à prolactine et cancer du sein (voir rubriques 4.4 et 4.8) ;

- en association avec :
    - les dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide),
    - le citalopram, l’escitalopram, la dompéridone, l’hydroxyzine, la pipéraquine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal

Comme avec les autres neuroleptiques, un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) peut survenir. Cette affection se caractérise par une forte fièvre, une rigidité musculaire, un dysfonctionnement autonome, une altération de la conscience, une rhabdomyolyse et des valeurs élevées de CPK, et elle est potentiellement mortelle. Si un patient développe des signes et symptômes évoquant un SMN ou présente une hyperthermie inexpliquée, en particulier à des doses quotidiennes élevées, tout traitement antipsychotique, dont l'amisulpride, doit être interrompu.

Une rhabdomyolyse a également été observée chez des patients sans syndrome malin des neuroleptiques.

Allongement de l'intervalle QT

L'amisulpride prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QTc) (voir rubrique 4.8).

Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :

- bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
- hypokaliémie,
- allongement congénital de l'intervalle QT,
- traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QTc (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours par un neuroleptique.

Accident vasculaire cérébral

Dans des études cliniques randomisées *versus* placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque 3 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament

doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Patients âgés déments

Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.

Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.

A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.

Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.

La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.

Thrombo-embolie veineuse

Des cas de thrombo-embolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par AMISULPRIDE TEVA et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant (voir rubrique 4.8).

Hyperglycémie/syndrome métabolique

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et de survenue ou d'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par certains antipsychotiques atypiques, dont l'amisulpride (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par AMISULPRIDE TEVA, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

Convulsion

L'amisulpride peut diminuer le seuil épileptogène. Les patients ayant des antécédents de crises convulsives doivent donc être étroitement surveillés lors du traitement par AMISULPRIDE TEVA.

Populations spéciales

En raison de l'élimination rénale du produit, il est recommandé de réduire la posologie chez l'insuffisant rénal ou un autre traitement peut être envisagé (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas de donnée chez l'insuffisant rénal grave (voir rubrique 4.2).

Comme tout antipsychotique, l'amisulpride doit être utilisé avec une précaution particulière chez les sujets âgés, en raison d'un risque potentiel de sédation et d'hypotension. Une diminution de la dose chez les sujets âgés peut aussi être nécessaire en cas d’insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Comme tout autre antidopaminergique, l'amisulpride doit être utilisé avec précaution chez les parkinsoniens, en raison d'un risque de détérioration de la maladie. L'amisulpride ne devra être utilisé que si le traitement neuroleptique est indispensable.

Syndrome de sevrage

Des symptômes de sevrage incluant des nausées, des vomissements et une insomnie ont été décrits après un arrêt brutal de doses élevées d'antipsychotiques. Une réapparition des symptômes psychotiques peut également survenir et la survenue de mouvements involontaires (tels que akathisie, dystonie et dyskinésie) ont été rapportés avec l'amisulpride. Par conséquent, un arrêt progressif de l'amisulpride est conseillé.

Hyperprolactinémie

L'amisulpride peut augmenter les taux de prolactine (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents d’hyperprolactinémie et/ou de tumeur potentiellement prolactinodépendante doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par amisulpride (voir rubrique 4.3).

Tumeur hypophysaire bénigne

L’amisulpride peut augmenter les taux de prolactine. Des cas de tumeurs bénignes hypophysaires tels que prolactinome ont été observés pendant un traitement par amisulpride (voir rubrique 4.8). En cas de taux très élevés de prolactine ou de signes cliniques de tumeur hypophysaire (tels que troubles du champ visuel et céphalées), une investigation par imagerie médicale doit être réalisée. Si le diagnostic de tumeur hypophysaire est confirmé, le traitement par amisulpride doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

Hépatotoxicité

Une toxicité hépatique sévère a été rapportée avec l’utilisation d’amisulpride. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement à un médecin les signes tels que l'asthénie, l'anorexie, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales ou l'ictère. Des investigations comprenant un examen clinique et une évaluation biologique de la fonction hépatique doivent être entreprises immédiatement (voir rubrique 4.8).

Autres

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques dont AMISULPRIDE TEVA. Des infections inexpliquées ou de la fièvre inexpliquée peuvent être révélateurs d'une leucopénie (voir rubrique 4.8) et nécessiter la réalisation de bilans sanguins immédiats.

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, la lévodopa et d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, l’oxybate de sodium et l’hydroxychloroquine (voir rubrique 4.5).

Excipients

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

+ Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, anti-arythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l’origine de cet effet indésirable sont notamment des anti-arythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

D’autres molécules n’appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois certains d’entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s’agit de la méthadone, de l’hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram, l’escitalopram, la dompéridone, l’hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Associations contre-indiquées

+ Dopaminergiques, hors parkinson (cabergoline, quinagolide)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

+ Citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine, pipéraquine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes.

Associations déconseillées

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible interrompre l’un des deux traitements.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramiprexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, selegiline, tolcapone)

Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques.

Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces

derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

+ Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronédarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels qu'arsenieux, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, toremifene, vandétanib

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Lévodopa

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Chez le patient parkinsonien, utiliser des doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

+ Méthadone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Oxybate de Sodium

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Hydroxychloroquine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u>

+ Anagrelide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Azithromycine, ciprofloxacine, clarithromycine, lévofloxacine, norfloxacine, roxithromycine,

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Lithium

Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Ondansétron

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque

Effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

+ Orlistat

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de l'amisulpride chez la femme enceinte sont limitées. La sécurité de l'emploi de l'amisulpride au cours de la grossesse n'a pas été établie.

L'amisulpride traverse le placenta.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de l'amisulpride n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, sauf si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels encourus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont AMISULPRIDE TEVA) au cours du troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance (voir rubrique 4.8). Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

Allaitement

L'amisulpride est excrété dans le lait maternel en quantité assez importante, dépassant dans certains cas la valeur acceptée de 10% de la posologie ajustée en fonction du poids de la mère, mais les concentrations dans le sang chez les nourrissons nourris au sein n'ont pas été

évaluées. Les informations sur les effets de l'amisulpride chez les nouveau-nés / nourrissons sont insuffisantes.

Il faut décider d'interrompre l'allaitement ou de ne pas prendre d'amisulpride en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Une diminution de la fertilité liée aux effets pharmacologiques du médicament (effet dépendant de la prolactine) a été observée chez les animaux traités.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et de vision trouble attachés à l'emploi de ce médicament (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ? 1/10 ; fréquent ? 1/100, 1/10 ; peu fréquent ? 1/1000, 1/100 ; rare ? 1/10000, 1/1000 ; très rare 1/10 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée avec les données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent

Leucopénie, neutropénie (voir rubrique 4.4).

Rare

Agranulocytose (voir rubrique 4.4).

Affections du système immunitaire

Peu fréquent

Réactions allergiques.

Affections endocriniennes

Fréquent

Augmentation de la prolactinémie réversible à l'arrêt du traitement, pouvant entraîner au plan clinique : galactorrhée, aménorrhée, gynécomastie, tension mammaire, dysérection.

Rare

Tumeur hypophysaire bénigne tel que prolactinome (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent

Hyperglycémie (voir rubrique 4.4), hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie.

Rare

Hyponatrémie, Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).

Affections psychiatriques

Fréquent

Insomnie, anxiété, agitation, frigidité.

Peu fréquent

Confusion.

Affections du système nerveux

Très fréquent

Des symptômes extrapyramidaux (tremblements, hypertonie, hypersalivation, akathisie, hypokinésie, dyskinésies) peuvent apparaître. Ces symptômes sont généralement modérés aux posologies optimales et partiellement réversibles, sans arrêt de l'amisulpride, avec un traitement anti-parkinsonien anticholinergique.

La fréquence des symptômes extrapyramidaux qui sont dose-dépendants, est très faible chez les patients recevant des doses entre 50 et 300 mg/j dans le traitement des symptômes déficitaires prédominants.

Fréquent

Une dystonie aiguë (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus...) peut apparaître. Elle est réversible sans arrêt du traitement sous l'effet d'un anti-parkinsonien anticholinergique.

Somnolence.

Peu fréquent

Des dyskinésies tardives caractérisées par des mouvements involontaires de la langue et/ou du visage ont été rapportées, surtout après administration prolongée.

Les anti-parkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.

Des cas de crises convulsives.

Rare

Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée

Syndrome des jambes sans repos.

Affections oculaires

Fréquent

Vision trouble (voir rubrique 4.7).

Affections cardiaques

Peu fréquent

Bradycardie.

Rare

Allongement de l'intervalle QT, arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque, mort subite (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires

Fréquent

Hypotension.

Peu fréquent

Augmentation de la pression artérielle.

Rare

Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires, parfois fatales, ainsi que de thromboses veineuses profondes ont été rapportés avec les antipsychotiques (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent

Congestion nasale, pneumonie d’inhalation (principalement en association avec les autres antipsychotiques et les médicaments dépresseurs du système nerveux central).

Affections gastro-intestinales

Fréquent

Constipation, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent

Lésion hépatocellulaire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare

Angio-œdème, urticaire.

Fréquence indéterminée

Réaction de photosensibilité.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent

Ostéopénie, ostéoporose.

Fréquence indéterminée

Rhabdomyolyse.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent

Rétention urinaire.

Lésions, intoxications et complications d'interventions :

Fréquence indéterminée

Chute résultant d'effets indésirables compromettant l'équilibre du corps.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

Fréquence indéterminée

Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6).

Investigations

Fréquent

Prise de poids.

Peu fréquent

Elévations des enzymes hépatiques, principalement des transaminases.

Fréquence indéterminée

Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et

réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

A ce jour, les données concernant le surdosage aigu avec l'amisulpride sont limitées. Les signes et symptômes qui ont été rapportés résultaient généralement d'une augmentation des effets pharmacologiques du médicament, se traduisant au plan clinique par : somnolence, sédation, coma, hypotension et symptômes extrapyramidaux. Des issues fatales ont été rapportées principalement lors d'association avec d'autres antipsychotiques.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à l'amisulpride. En cas de surdosage aigu, l'association à d'autres médicaments doit être recherchée et des mesures appropriées doivent être mises en œuvre :

- Surveillance étroite des fonctions vitales.
- Surveillance cardiaque sous monitorage (risque d'allongement de l'intervalle Q.T.) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient.
- En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique doit être administré.
- L'amisulpride étant faiblement dialysable, l'hémodialyse a un intérêt limité pour éliminer le produit.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIPSYCHOTIQUE, code ATC : N05AL05

L'amisulpride est un antipsychotique, de la classe des benzamides substitués.

Son profil pharmacodynamique se caractérise par une affinité sélective et prédominante sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 du système limbique. L'amisulpride n'a pas d'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques et pour d'autres neurorécepteurs de type histaminiques, cholinergiques et adrénergiques.

A fortes doses, dans les études effectuées chez l'animal, l'amisulpride bloque préférentiellement les neurones dopaminergiques du système méso-limbique comparé à ceux du système striatal. Cette affinité spécifique pourrait expliquer les effets antipsychotiques prédominants de l'amisulpride comparés à ses effets extrapyramidaux.

A faibles doses, l'amisulpride bloque préférentiellement les récepteurs présynaptiques dopaminergiques D2/D3, qui pourrait expliquer son action sur les symptômes négatifs.

Dans une étude contrôlée en double aveugle versus halopéridol incluant 191 patients schizophrènes aigus, l'amisulpride a été associé à une amélioration de la symptomatologie négative secondaire significativement supérieure au comparateur.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, l'amisulpride présente deux pics d'absorption : un premier atteint rapidement une heure après la prise et un second atteint trois ou quatre heures après l'administration.

Les taux plasmatiques correspondants sont respectivement de 39 ± 3 et 54 ± 4 ng/mL après l'administration d'une dose de 50 mg.

Le volume de distribution est de 5,8 L/kg. Le taux de fixation aux protéines est faible (16 %) et ne laisse pas envisager d'interactions médicamenteuses, au niveau de la fixation aux protéines plasmatiques. La biodisponibilité absolue est de 48 %.

L'amisulpride est faiblement métabolisé : deux métabolites inactifs ont été identifiés et représentent 4 % de la quantité totale éliminée.

Après administration répétée, l'amisulpride ne s'accumule pas et les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés.

La demi-vie d'élimination est d'environ 12 heures après une administration orale.

L'amisulpride est éliminée sous forme inchangée dans les urines. 50 % de la dose administrée par voie IV est éliminée dans les urines, principalement au cours des premières 24 heures (90 % de l'excrétion urinaire).

La clairance rénale est de l'ordre de 330 mL/min.

Un repas riche en glucides abaisse significativement l'ASC, le T_{max} et la C_{max} de l'amisulpride, tandis qu'un repas riche en graisses ne modifie pas ces paramètres, l'influence de ces résultats lors du traitement par amisulpride n'est pas connue.

Insuffisance hépatique

L'amisulpride étant faiblement métabolisé, une réduction de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

Insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients insuffisants rénaux tandis que la clairance totale est réduite d'un facteur 2,5 à 3.

L'ASC de l'amisulpride est multipliée par 2 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère et de presque 10 fois en cas d'insuffisance rénale modérée.

L'expérience est toutefois limitée et il n'existe pas de donnée disponible pour des doses supérieures à 50 mg.

L'amisulpride est faiblement dialysable.

Sujet âgé

Les données de pharmacocinétique disponibles chez le sujet âgé de plus de 65 ans montrent une augmentation de 10 à 30 % de C_{max}, $T_{1/2}$ et ASC après une prise unique de 50 mg.

Aucune donnée n'est disponible après des prises répétées.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil toxicologique de l'amisulpride est dominé par les effets pharmacologiques de la molécule. Aucun organe cible ne semble être révélé par les études de toxicité après administration répétée. Lors d'essais sur l'animal, l'amisulpride a eu un effet sur la croissance et le développement du fœtus à des doses correspondant à la dose équivalente chez l'homme de 2 000 mg / jour et plus chez un patient de 50 kg. Il n'y a eu aucune preuve d'un potentiel de tératogénicité de l'amisulpride. Les études sur l'impact de l'amisulpride sur le comportement de la progéniture n'ont pas été menées.

Les études de cancérogénèse mettent en évidence des tumeurs hormonodépendantes chez les rongeurs. Elles sont sans pertinence clinique chez l'homme.

Une diminution de la fertilité liée aux propriétés pharmacologiques du produit (effets médiés par la prolactine) a été observée chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, lactose monohydraté, méthylcellulose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 60 ou 150 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 367 288 1 3 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 367 289 8 1 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 566 247 3 7 : 150 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.